

## Раздел II.

# ПРОТИВОТУБЕРКУЛЕЗНЫЕ ПРЕПАРАТЫ

Группа противотуберкулезных препаратов (ПТП) включает природные и полусинтетические соединения, общим свойством которых является активность в отношении микобактерий туберкулеза (*M. tuberculosis*). Согласно современной классификации, ПТП разделяются на препараты I ряда (основные), II ряда (резервные) и III ряда (применяемые в особых клинических ситуациях) (табл. 51).

Таблица 51

### Классификация противотуберкулезных препаратов

Препараты I ряда	Препараты II ряда	Препараты III ряда
Изониазид	Этионамид	Линезолид
Рифампицин*	Протионамид	Амоксициллин/клавуланат
Пиразинамид	Канамицин	Кларитромицин
Этамбутол	Амикацин	Имипенем
Стрептомицин	Циклосерин	Меропенем
	Теризидон	
	Капреомицин	
	Бедаквилин	
	Деламанид	
	Офлоксацин	
	Левофлоксацин	
	Моксифлоксацин	

\* Альтернативой рифампицину могут быть рифабутин и рифапентин.

Такая систематизация обусловлена различиями в их активности и токсичности. ПТП I ряда сочетают высокую активность против *M. tuberculosis* и повышенную токсичность. Все они, кроме этамбутика, обладают бактерицидным эффектом. ПТП II ряда характеризуются либо меньшей активностью, либо более высокой токсичностью, либо тем и другим. Препараты I ряда применяют для лечения пациентов с впервые выявленным туберкулезом, II ряда — при лекарственно-устойчивых формах туберкулеза в случае неэффективности или плохой переносимости основных препаратов, III ряда — при лечении туберкулеза в особых клинических ситуациях. Противотуберкулезная активность этих препаратов доказана *in vitro*, а также в экспериментах на животных, однако клинические данные по их использованию в режимах лечения МЛУ/ШЛУ<sup>1</sup>-туберкулеза минимальны. Препараты III ряда могут применяться в исключительных случаях по жизненным показаниям в лечении больных МЛУ/ШЛУ-туберкулезом.

<sup>1</sup> МЛУ (множественная лекарственная устойчивость) — устойчивость *M. tuberculosis* к сочетанию изониазида и рифамицина независимо от наличия устойчивости к другим ПТП. ШЛУ (широкая лекарственная устойчивость) — вид МЛУ, сочетающая устойчивость к изониазиду, рифамицину, фторхинолону и канамицину и/или амикацину и/или капреомицину, независимо от наличия устойчивости к другим ПТП.

В режиме лечения пациентов с ШЛУ возбудителя рекомендуется включение двух препаратов III ряда одновременно.

Свойства отдельных препаратов, включенных в данную классификацию (аминогликозиды, фторхинолоны, ПТП III ряда), описаны выше в соответствующих главах и поэтому в данном разделе не рассматриваются.

Некоторые из ПТП в силу особенностей спектра активности, применяются и при других инфекциях, вызываемых микобактериями (лепра и др.).

# Глава 1. Противотуберкулезные препараты I ряда

## ИЗОНИАЗИД

Синтетический препарат, являющийся гидразидом изоникотиновой кислоты. Применяется с 1952 г. и до сих пор считается самым активным и наименее дорогостоящим из ПТП. Действует на микобактерии, локализующиеся как вне-клеточно, так и внутриклеточно. Механизм действия связан с угнетением синтеза мицелевой кислоты в клеточной стенке *M. tuberculosis*.

### Спектр активности

Высокоактивен против *M. tuberculosis*, причем на размножающиеся формы действует бактерицидно, а на находящиеся в фазе покоя — бактериостатически. При применении в виде монотерапии к препарату быстро развивается резистентность.

### Фармакокинетика

Хорошо всасывается в ЖКТ. Биодоступность при приеме внутрь натощак — 80–90%, снижается в присутствии пищи. Проникает во многие ткани, жидкости и клетки. Проходит через ГЭБ, особенно при воспалении мозговых оболочек. Метаболизируется в печени путем ацетилирования, при этом в зависимости от генетических особенностей различаются «быстрые» и «медленные» инактиваторы (ацетилаторы) изониазида. Как оказалось, имеет определенное значение расовая принадлежность. Так, 80–90% представителей желтой расы являются «быстрыми» инактиваторами, а среди субъектов, относящихся к белой и черной расе, их насчитывается примерно половина. Экскреция осуществляется почками.  $T_{1/2}$  у «медленных» инактиваторов — 2–4 ч, у «быстрых» — 1–2 ч. Увеличивается при тяжелой печеночной недостаточности, а также у «медленных» инактиваторов с выраженной почечной недостаточностью.

### Нежелательные реакции

- ♦ Гепатотоксичность — у 10–20% пациентов проявляется временным бессимптомным повышением активности трансаминаз. В редких случаях развивается гепатит. *Факторы риска:* возраст более 35 лет, генетическая предрасположенность («медленные» инактиваторы), патология печени, алкоголизм, беременность, высокие дозы, сопутствующий прием парacetamola. При появлении первых симптомов гепатита (тошнота, потеря аппетита, тупая боль в средней части живота) следует прекратить прием препарата. После полного восстановления функции печени возможно возобновление приема под строгим контролем сначала в половинной (в течение 3 дней), а затем в обычной дозе.
- ♦ Нейротоксичность — раздражительность, бессонница, трепет, затруднения при мочеиспускании. В более редких случаях энцефалопатия, нарушения памяти, психоз, депрессия, чувство страха, периферические полинейропатии, поражение зрительного нерва. Нейротоксические реакции обусловлены antagonизмом изониазида с пиридоксином. *Факторы риска:*

«медленные» инактиваторы, неполноценное питание, беременность, алкоголизм, диабет, уремия, заболевания нервной системы, ВИЧ-инфекция. *Меры профилактики:* назначение пиридоксина в дозе 50–100 мг/сут, офтальмологический контроль. *Меры помощи* при развитии тяжелых полинейропатий: пиридоксин в дозе 100–200 мг/сут.

- ◆ Реакции гиперчувствительности — лихорадка, гриппоподобный синдром, сыпь, эозинофилия, артропатии, панкреатит.
- ◆ Гематотоксичность — сидеробластная пиридоксиндефицитная анемия, иногда тромбоцитопения, агранулоцитоз.
- ◆ Эндокринные нарушения — гинекомастия, дисменорея, кушингоид.
- ◆ Острая передозировка (при одномоментном приеме более 6 г) — метаболический ацидоз, гипергликемия, судороги, кома, при приеме 15 г возможен летальный исход. *Меры помощи:* промывание желудка, в/в пиридоксин 70–350 мг/кг массы тела в течение 1 ч, коррекция ацидоза, при судорогах — в/в диазепам.

#### **Лекарственные взаимодействия**

Изониазид повышает концентрацию в крови фенитоина, карбамазепина, теофиллина, ингибируя их метаболизм в печени.

Парааминосалициловая кислота (ПАСК) увеличивает концентрацию в крови изониазида, тормозя его метаболизм (особенно у «медленных» инактиваторов).

Антациды и пища, богатая углеводами, снижают биодоступность изониазида при приеме внутрь.

При сочетании с рифампицином повышается риск гепатотоксичности.

Ингибируя МАО, изониазид может потенцировать прессорные эффектыmonoаминов, в том числе тирамина, содержащегося в некоторых пищевых продуктах (сыр, красное вино).

#### **Показания**

- ◆ Туберкулез (легочный и внелегочный) — обязательно в сочетании с рифампицином, пиразинамилом и другими ПТП.
- ◆ Первичная и вторичная профилактика туберкулеза у лиц, относящихся к группе риска.

#### **Противопоказания**

- ◆ Гиперчувствительность к изониазиду, этионамиду, протионамиду, пиразинамиду и никотиновой кислоте.
- ◆ Эпилепсия.
- ◆ Склонность к судорожным приступам.
- ◆ Полиомиелит (в том числе в анамнезе).
- ◆ Тяжелая почечная недостаточность.
- ◆ Тяжелая печеночная недостаточность.
- ◆ Психические заболевания.
- ◆ Выраженный атеросклероз.
- ◆ Заболевания зрительного и периферических нервов.
- ◆ Токсический гепатит в анамнезе, связанный с приемом изониазида или его производных (фтивазида и др.).

#### **Дозировка**

##### **Взрослые**

Внутрь — 0,6–0,9 мг/сут в 1–3 приема. Парентерально — 0,2–0,3 г/сут в одновведение.

**Дети**

Внутрь — 10–15 мг/кг массы тела/сут (не более 0,3 г/сут) в 1–2 приема; новорожденные — 3–5 мг/кг массы тела/сут. Парентерально — 10–15 мг/кг массы тела/сут в 1–2 введения.

**РИФАМПИЦИН**

Полусинтетический бактерицидный антибиотик из группы рифамицинов, обладающий широким спектром активности. Антимикробный эффект связан с ингибированием ДНК зависимой РНК-полимеразы чувствительных бактерий. Быстрое развитие устойчивости клинически значимых микроорганизмов ограничивает широту показаний к применению рифампицина.

**Спектр активности**

**Микобактерии:** *M. tuberculosis*, *M. leprae*, атипичные микобактерии (*M. avium*, *M. kansasii*, *M. marinum* и др.).

**Грам(+) кокки:** стрептококки, включая многие пенициллинорезистентные пневмококки;  
стафилококки, включая PRSA и многие MRSA.  
Энтерококки устойчивы.

**Грам(–) кокки:** гонококки, менингококки.

**Грам(–) палочки:** *H. influenzae* (включая штаммы, устойчивые к ампициллину и хлорамфениколу), *H. ducreyi*, легионеллы, бруцеллы, *F. tularensis*.

Энтеробактерии (*E. coli*, сальмонеллы и др.) малочувствительны.

**Анаэrobы:** клостридики (включая *C. difficile*), анаэробные кокки.

**Фармакокинетика**

Хорошо всасывается в ЖКТ, биодоступность при приеме натощак составляет 95%, но снижается в присутствии пищи. Создает высокие концентрации в мокроте, слюне, назальном секрете, легких, плевральном и перитонеальном экссудатах, почках, печени. Проникает внутрь клеток. При туберкулезном менингите обнаруживается в СМЖ в эффективных концентрациях. Проходит через плаценту и проникает в грудное молоко. Метаболизируется в печени с образованием активного метаболита. Выводится из организма почками и ЖКТ, частично со слюной и слезной жидкостью, причем с увеличением дозы доля почечной экскреции возрастает.  $T_{1/2}$  — 1–4 ч, при почечной недостаточности не изменяется.

**Нежелательные реакции****Малые**

- ♦ ЖКТ — понижение аппетита, тошнота, рвота, диарея (как правило, временные).
- ♦ Аллергические реакции.
- ♦ Окрашивание мочи, слюны и слезной жидкости в оранжево-красный цвет.

**Большие**

- ♦ Гепатотоксичность (вплоть до развития гепатита).
- ♦ Гематотоксичность — тромбоцитопения, гемолитическая анемия.
- ♦ Гриппоподобный синдром — лихорадка, артрит, миалгия (чаще при возобновлении приема препарата после перерыва в лечении).

### **Лекарственные взаимодействия**

Рифампицин является индуктором цитохрома Р450, поэтому он усиливает метаболизм многих ЛС в печени (теофиллина, глюокортикоидов, оральных контрацептивов, варфарина, циклоспорина, итраконазола, фенитоина, липофильных  $\beta$ -адреноблокаторов, верапамила, дилтиазема, многих антиретровирусных ЛС и др.), что может привести к ослаблению их терапевтического эффекта.

Антациды, холиноблокаторы и наркотические анальгетики снижают биодоступность рифампицина при приеме внутрь.

При совместном применении с изониазидом и/или пиразинамидом повышается риск гепатотоксичности.

### **Показания**

- ◆ Туберкулез (все формы) — обязательно в сочетании с другими ПТП.
- ◆ Лепра (в сочетании с этионамидом, дапсоном и др.).
- ◆ Бруцеллез (в сочетании с доксициклином).
- ◆ Профилактика менингококкового менингита (у лиц, находившихся в тесном контакте с заболевшим, а также при носительстве *N. meningitidis*).

### **Противопоказания**

- ◆ Гиперчувствительность к рифамицинам.
- ◆ Нарушение функции печени.
- ◆ Инфекционный гепатит, перенесенный менее 1 года назад.
- ◆ Желтуха (в том числе механическая).

### **Дозировка**

#### *Взрослые*

Внутрь — 0,45–0,6 г/сут в 1–2 приема за 1 ч до еды; при туберкулезе 10–20 мг/сут в один прием (не более 0,6 г/сут). В/в капельно — 0,45–0,6 г/сут в одно введение в течение 3 ч. При бруцеллезе — 0,9 мг/сут в 1 прием утром натощак. Для профилактики — по 0,6 г каждые 12 ч в течение 2 дней.

#### *Дети*

Внутрь — 10–20 мг/кг массы тела/сут (не более 0,6 г/сут) в 1–2 приема; в/в капельно — 10–20 мг/кг массы тела/сут в одно введение. Для профилактики (у детей старше 3 лет) — 10 мг/кг массы тела каждые 12 ч в течение 2 дней.

### **ПИРАЗИНАМИД**

Синтетический препарат, амид пиразинкарбоновой кислоты.

Обладает бактериостатическим и слабым бактерицидным эффектом в отношении размножающихся и персистирующих *M. tuberculosis*. Оказывает выраженное «стерилизующее» действие, особенно в кислой среде, которая *in vivo* создается внутри фагоцитов и в очагах активного воспаления. При назначении в виде монотерапии к препарату быстро развивается резистентность.

### **Фармакокинетика**

Хорошо всасывается в ЖКТ и распределяется, создавая высокие концентрации во многих тканях и жидкостях. Проникает через ГЭБ, особенно при воспалении оболочек. Метаболизируется в печени. Экскретируется в основном почками.  $T_{1/2}$  — 9–12 ч, возрастает при почечной недостаточности.

### **Нежелательные реакции**

- ◆ ЖКТ — чаще всего тошнота и рвота.
- ◆ Гепатотоксичность — повышение активности трансаминаз; тяжелые реакции при использовании обычных доз (даже при сочетании с изониази-

дом и рифампицином) отмечаются редко, как правило, у лиц с предшествующей печеночной патологией.

- ◆ Нефротоксичность — интерстициальный нефрит, в редких случаях миоглобинурическая почечная недостаточность вследствие рабдомиолиза.
- ◆ Гиперурикемия, сопровождающаяся артритами и миалгиями, поскольку основной метаболит — пиразиноевая кислота — ингибирует почечную экскрецию мочевой кислоты. Вследствие этого иногда требуется назначение аллопуринола.
- ◆ Гематотоксичность — тромбоцитопения, сидеробластная анемия.

#### **Показания**

Туберкулез различной локализации (легких, костей, мочеполовых органов, туберкулезный менингит) — в сочетании с другими ПТП (чаще всего с изониазидом и рифампицином). Наиболее эффективен в течение первых 2 мес. применения.

#### **Противопоказания**

- ◆ Гиперчувствительность к пиразинамиду, этионамиду, изониазиду и никотиновой кислоте.
- ◆ Тяжелые заболевания печени и почек.
- ◆ Кормление грудью.

#### **Дозировка**

##### *Взрослые*

Внутрь — по 1,5–2,0 г/сут в один прием ежедневно или по 2,0–2,5 г/сут 3 раза в неделю.

##### *Дети*

Внутрь — 15–20 мг/кг массы тела/сут в один прием.

### **ЭТАМБУТОЛ**

Синтетический препарат, представляющий собой гидроксиметилпропил-этилен диамин. Оказывает бактериостатическое действие за счет ингибирования ферментов, участвующих в синтезе клеточной стенки микобактерий.

#### **Спектр активности**

*M. tuberculosis* и некоторые атипичные микобактерии (*M. avium*, *M. kansasii*, *M. xenopi*). Способен замедлять развитие резистентности туберкулезных микобактерий к бактерицидным препаратам.

#### **Фармакокинетика**

Хорошо всасывается в ЖКТ, биодоступность (75–80%) практически не зависит от пищи. Распределяется во многие ткани и жидкости, проникает в клетки. Через ГЭБ проходит при воспалении оболочек. Экскретируется преимущественно почками, на 80% в активном состоянии.  $T_{1/2}$  — 3–4 ч, при почечной недостаточности возрастает.

#### **Нежелательные реакции**

- ◆ Неврит зрительного нерва (односторонний или двусторонний) — проявляется сужением полей и остроты зрения, нарушениями цветового восприятия. Степень поражения зависит от дозы и длительности приема. Период восстановления функции может длиться от нескольких недель до нескольких месяцев. Иногда (чаще у пожилых) развиваются необратимые изменения, вплоть до полной слепоты. *Меры профилактики:*

офтальмологический контроль каждые 4–6 нед.; не применять при заболеваниях зрительного нерва; с особой осторожностью применять у детей, пожилых и при почечной недостаточности. У детей раннего возраста применение нежелательно, так как у них трудно оценить нарушения зрения.

- ◆ Периферические нейропатии (редко).
- ◆ Реакции гиперчувствительности — дерматит, артрит, лихорадка.
- ◆ ЖКТ — тошнота, рвота, металлический привкус во рту.

#### **Показания**

- ◆ Туберкулез — легочный и внелегочный (в сочетании с другими ПТП).
- ◆ Атипичные микобактериозы, вызванные *M. kansasii*, *M. xenopi*, *M. avium*, в том числе у больных ВИЧ-инфекцией (в сочетании с другими ЛС).

#### **Противопоказания**

- ◆ Неврит зрительного нерва.
- ◆ Катаракта.
- ◆ Диабетическая ретинопатия.
- ◆ Воспалительные заболевания глаз.
- ◆ Подагра.
- ◆ Тяжелая почечная недостаточность.
- ◆ Беременность.
- ◆ Кормление грудью.
- ◆ Возраст до 13 лет.

#### **Дозировка**

##### *Взрослые*

Внутрь — по 15–20 мг/кг массы тела/сут в один прием ежедневно или по 30–40 мг/кг массы тела/сут 3 раза в неделю.

##### *Дети старше 13 лет*

Внутрь — 15–25 мг/кг массы тела/сут (не более 2,5 г/сут) в один прием.

### *Альтернативные препараты I ряда*

#### **РИФАБУТИН**

Полусинтетический антибиотик из группы рифамицинов, обладающий широким спектром активности. По структуре и многим параметрам близок к рифампицину. При применении в виде монотерапии быстро развивается устойчивость.

##### **Спектр активности**

*M. tuberculosis* (может действовать на 5–15% рифампицинорезистентных штаммов), *M. leprae*, атипичные микобактерии — *M. avium*, *M. kansasii*, *M. marinum* и др. (в отношении их более активен, чем рифампицин).

Действует также на многие грамположительные и грамотрицательные бактерии (см. Рифампицин).

##### **Фармакокинетика**

Хорошо всасывается в ЖКТ, биодоступность (95–100%) не зависит от пищи. Проникает в различные органы и ткани, проходит через ГЭБ. Метаболизируется в печени. Выделяется с желчью и мочой, частично со слюной и слезной жидкостью.

стью. По сравнению с рифампицином имеет значительно больший  $T_{1/2}$  — 35–45 ч (при почечной недостаточности не изменяется).

### **Нежелательные реакции**

- ◆ ЖКТ — тошнота, рвота, боли в эпигастрии, диарея.
- ◆ Гепатотоксичность — гипербилирубинемия, желтуха.
- ◆ Гематотоксичность — тромбоцитопения, гемолитическая анемия.
- ◆ Гриппоподобный синдром.
- ◆ Аллергические реакции.
- ◆ Увеит (особенно при сочетании с кларитромицином или кетоконазолом).
- ◆ Красно-коричневое окрашивание мочи, слюны, слез, мокроты, пота.

### **Лекарственные взаимодействия**

Рифабутин является более слабым индуктором цитохрома P450 по сравнению с рифампицином и, следовательно, обладает более низким потенциалом к лекарственным взаимодействиям.

При сочетании с кларитромицином или азоловыми антимикотиками отмечается повышение концентрации рифабутина в крови, поэтому его доза в этих случаях должна быть снижена до 0,3 г/сут.

### **Показания**

- ◆ Туберкулез, вызванный *M. tuberculosis*, резистентными к рифампицину (в сочетании с изониазидом и другими ПТП).
- ◆ Лечение туберкулеза у пациентов, получающих препараты (особенно антиретровирусные), имеющие высокий риск неблагоприятных лекарственных взаимодействий с рифампицином.
- ◆ Атипичные микобактериозы (вызванные *M. avium-intracellulare* и др.) — лечение и профилактика при СПИДЕ.

### **Противопоказания**

- ◆ Гиперчувствительность к рифамицинам.
- ◆ Беременность.
- ◆ Кормление грудью.
- ◆ Возраст до 14 лет.

### **Дозировка**

#### *Взрослые и дети старше 14 лет*

Внутрь: при впервые диагностированном туберкулезе легких — 0,15 г/сут; при хроническом полирезистентном туберкулезе легких — 0,3–0,45 г/сут в один прием; при атипичных микобактериозах — 0,45–0,6 г/сут в один прием; для профилактики — 0,3 г/сут в один прием.

## **РИФАПЕНТИН**

Так же как и рифабутин, является производным рифамицина. По структуре и многим характеристикам близок к рифампицину.

### **Спектр активности**

*M. tuberculosis* (рифапентин более активен *in vitro* против рифампициночувствительных штаммов, но штаммы, устойчивые к рифампицину, резистентны и к рифапентину); атипичные микобактерии — *M. avium* и др. (более активен, чем рифампицин, но уступает рифабутину).

Чувствительны также многие грамположительные и грамотрицательные бактерии (см. *Рифампицин*).

**Фармакокинетика**

Хорошо всасывается в ЖКТ. Биодоступность выше в 1,5 раза при приеме после еды, чем натощак. Распределяется во многие органы и ткани. Создает высокие концентрации внутри клеток, в частности в макрофагах. Метаболизируется с образованием активного метаболита 25-дезацетилрифапентина. Рифапентин и его активный метаболит связываются с белками плазмы на 98 и 93% соответственно. Выведение осуществляется преимущественно через ЖКТ (70%) и частично почками (17%).  $T_{1/2}$  — 13 ч.

**Нежелательные реакции**

- ◆ ЖКТ — тошнота, рвота, диарея.
- ◆ Гепатотоксичность — повышение активности трансаминаз, желтуха, лекарственный гепатит.
- ◆ Гематотоксичность — тромбоцитопения, лейкопения, анемия.
- ◆ Гриппоподобный синдром.
- ◆ Аллергические реакции.
- ◆ Красно-коричневое окрашивание мочи, слюны, слез, мокроты, пота.

**Лекарственные взаимодействия**

Рифапентин является индуктором цитохрома P450, в основном изоферментов CYP3A4 и CYP2C9, поэтому при одновременном применении с ЛС, являющимися субстратами этих изоферментов, возможно ускорение их метаболизма. Активация изоферментов происходит в течение 4 сут после приема первой дозы рифапентина и возвращается к исходному уровню через 14 дней после его отмены.

При одновременном применении с рифапентином возможно снижение концентрации в крови и, следовательно, ослабление эффекта многих ЛС: варфарина, фенитоина, пропранолола, нифедипина, дилтиазема, верапамила, дигоксина, флюконазола, итраконазола, галоперидола, фенобарбитала, циклоспорина, теофиллина, такролимуса, силденафила, левотироксина, амитриptyлина, производных сульфонилмочевины и др. Может потребоваться коррекция их дозы.

Пиразинамид замедляет выведение рифапентина из организма.

Изониазид и протионамид — синергисты рифапентина, при их сочетании повышается противомикробная активность.

ПАСК нарушает всасывание рифапентина в ЖКТ, поэтому такое сочетание не рекомендуется.

Алкоголь повышает риск поражения печени.

**Показания**

Впервые выявленный лекарственно-чувствительный туберкулез (все формы) — в составе комплексной терапии в сочетании с другими ПТП.

**Противопоказания**

- ◆ Гиперчувствительность к рифамицинам.
- ◆ Заболевания печени и ЖКТ в стадии обострения.
- ◆ Беременность.
- ◆ Кормление грудью.
- ◆ Возраст до 12 лет.

**Дозировка**

*Взрослые и дети старше 12 лет*

Внутрь — 10 мг/кг массы тела (не более 0,6 г) 2–3 раза в неделю.

Формы выпуска ПТП I ряда представлены в табл. 52.

Таблица 52

## Противотуберкулезные препараты I ряда

МНН	Торговые наименования	Формы выпуска
Изониазид	<i>Изониазид,</i> <i>Изониазид-Дарница,</i> <i>Изониазид-Ферейн</i>	Таблетки по 0,1 г, 0,15 г, 0,2 г и 0,3 г; ампулы по 5 мл 10% р-ра
Рифампицин	<i>Макокс, Римпин,</i> <i>Рифамицин,</i> <i>Рифамицин-Бинергия,</i> <i>Рифамицин-Ферейн,</i> <i>Р-цин, Эремфат</i>	Капсулы по 0,15 г, 0,3 г, 0,45 г и 0,6 г; таблетки по 0,15 г и 0,6 г; флаконы по 0,15 г, 0,3 г, 0,6 г и 0,9 г порошка для приготовления раствора для инфузий
Пиразинамид	<i>Линамид, Макрозид,</i> <i>Пизина, Пиразинамид,</i> <i>Пиразинамид-Акри,</i> <i>Пиразинамид ШТАДА,</i> <i>Пирафат</i>	Таблетки по 0,25 г и 0,5 г
Этамбутол	<i>Екокс, ЕМБ-Фатол 400,</i> <i>Комбутол, Ли-бутол,</i> <i>Этамбусин, Этамбутол,</i> <i>Этамбутол-Акри,</i> <i>Этамбутол ШТАДА</i>	Таблетки по 0,1 г, 0,2 г, 0,4 г, 0,6 г, 0,8 г и 1,0 г
Рифабутин	<i>Вербутин, Микобутин,</i> <i>Рифабутин,</i> <i>Рифабутин-Ферейн,</i> <i>Фарбутин</i>	Капсулы по 0,15 г
Рифапентин	<i>Пентакокс, Рифапекс</i>	Капсулы по 0,15 г

## Глава 2. Противотуберкулезные препараты II ряда

### ЭТИОНАМИД

Синтетический препарат, имеющий некоторое структурное сходство с изониазидом, но при этом сохраняющий активность против изониазидорезистентных *M. tuberculosis*. Проявляет преимущественно бактериостатический эффект (за счет нарушения синтеза миклевых кислот) в отношении размножающихся микобактерий, локализующихся как внеклеточно, так и внутриклеточно. Может усиливать фагоцитарную активность в очаге специфического воспаления.

#### Спектр активности

*M. tuberculosis*, некоторые атипичные микобактерии (*M. kansasii*, *M. avium*), *M. leprae*.

#### Фармакокинетика

Хорошо всасывается в ЖКТ и распределяется в организме. Проходит через ГЭБ, проникает в полости и инкапсулированные очаги. Метаболизируется в печени, экскретируется почками.  $T_{1/2}$  — 2–3 ч, при почечной недостаточности увеличивается.

#### Нежелательные реакции

- ◆ ЖКТ — анорексия, интенсивная саливация, металлический привкус во рту, тошнота, отрыжка с тухлым запахом, рвота, боли в животе, диарея (часто становятся причиной низкой комплаентности и преждевременной отмены препарата). *Меры профилактики:* постепенное повышение дозы, прием во время еды, прием на ночь, назначение антацидов.
- ◆ Гепатотоксичность, вплоть до развития гепатита, хотя желтуха отмечается редко. *Факторы риска:* предшествующие заболевания печени, сочетание с рифампицином.
- ◆ Нейротоксичность — головная боль, головокружение, астения, психические расстройства, трепор, периферические нейропатии, неврит зрительного нерва. *Меры профилактики:* назначение пиридоксина.
- ◆ Аллергические реакции.
- ◆ Эндокринные нарушения (при сочетании с ПАСК) — гипотиреоз, гинекомастия, импотенция.

#### Показания

- ◆ Туберкулез (все формы) — как резервный компонент комбинированной химиотерапии, при полирезистентности микобактерий или плохой переносимости других ПТП.
- ◆ Лепра (в сочетании с рифампицином и другими противолепрозными препаратами — дапсоном, клофазимином).

#### Противопоказания

- ◆ Гиперчувствительность к этионамиду, изониазиду, пиразинамиду и никотиновой кислоте.
- ◆ Острый гастрит.

- ◆ Язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки.
- ◆ Язвенный колит.
- ◆ Заболевания печени в фазе обострения.
- ◆ Цирроз печени.

#### **Дозировка**

##### **Взрослые**

Внутрь — по 0,25 г каждые 8 ч или по 0,5 г каждые 12 ч: у больных старше 60 лет при массе тела < 50 кг по 0,25 г каждые 12 ч.

##### **Дети**

Внутрь — 10–20 мг/кг массы тела/сут.

### **ПРОТИОНАМИД**

По всем параметрам практически аналогичен этионамиду. Несколько лучше переносится. У *M. tuberculosis* отмечается перекрестная резистентность к обоим препаратам.

### **ЦИКЛОСЕРИН**

Природный антибиотик, применяемый с 1950-х гг. В настоящее время его получают синтетически. В зависимости от концентрации может проявлять бактериостатическое или бактерицидное действие, основанное на конкурентном антагонизме с D-аланином.

#### **Спектр активности**

Активен против *M. tuberculosis*, причем у полирезистентных штаммов ассоциированной резистентности к циклосерину не наблюдается.

К циклосерину умеренно чувствительны некоторые другие грамположительные и грамотрицательные микроорганизмы (*S. aureus*, *E. coli* и др.), но это не имеет клинического значения.

#### **Фармакокинетика**

Хорошо всасывается в ЖКТ, биодоступность — 70–90%. Распределяется во многие ткани и жидкости, создавая в них высокие концентрации. Терапевтические уровни отмечаются в мокроте, слизистой оболочке бронхиального дерева, легочной ткани, плевральной и брюшной полостях, лимфатических узлах. Проникает через ГЭБ, плаценту и в грудное молоко. Частично метаболизируется. Экскретируется почками, примерно на  $\frac{2}{3}$  в активном состоянии.  $T_{1/2}$  — около 10 ч, при почечной недостаточности возрастает.

#### **Нежелательные реакции**

- ◆ Нейротоксичность (у 30% пациентов) — наиболее тяжелыми считаются психические расстройства, характеризующиеся в одних случаях заторможенностью, дезориентацией, депрессией с суициальными попытками, в других — раздражительностью, агрессивностью, галлюцинациями. Могут также отмечаться головокружение, головная боль, сонливость, речевые расстройства, трепет, судороги, парестезии, гиперрефлексия, периферические нейропатии. *Меры профилактики:* не применять в дозе более 1,0 г/сут, мониторинг концентрации циклосерина в крови, применение пиридоксина. *Меры помощи:* при судорожном синдроме — диазепам.
- ◆ ЖКТ — тошнота, анорексия, диарея, запор.

### **Лекарственные взаимодействия**

Циклосерин способствует снижению резистентности к изониазиду, стрептомицину и ПАСК. Вместе с тем при сочетании с изониазидом повышается частота развития головокружения и сонливости.

При одновременном применении с этионамидом повышается риск нежелательных реакций со стороны ЦНС (особенно судорог).

Циклосерин ускоряет выведение пиридоксина почками, что чревато развитием анемии и периферических невритов (может потребоваться увеличение дозы пиридоксина).

Этанол повышает опасность развития судорог.

### **Показания**

- ◆ Туберкулез — как резервный компонент комбинированной химиотерапии, при развитии устойчивости к ПТП I ряда или их плохой переносимости.
- ◆ Атипичные микобактериозы, вызываемые комплексом *M. avium* *intracellulare*, *M. xenopi* и др.

### **Противопоказания**

- ◆ Органические заболевания ЦНС (включая атеросклероз сосудов головного мозга).
- ◆ Эпилепсия.
- ◆ Психические нарушения.
- ◆ Хроническая сердечная недостаточность.
- ◆ Хроническая почечная недостаточность (клиренс креатинина < 50 мл/мин).
- ◆ Алкоголизм.
- ◆ Беременность.
- ◆ Кормление грудью.
- ◆ Возраст до 3 лет.

### **Предупреждение**

В период лечения следует воздерживаться от управления транспортными средствами и занятий потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций.

Необходимо избегать приема алкогольных напитков.

### **Дозировка**

#### *Взрослые*

Внутрь — по 0,25 г каждые 12 ч в течение 2 нед., затем 10–20 мг/кг массы тела/сут в 2 приема (не более 1,0 г/сут).

#### *Дети старше 3 лет*

Внутрь — 10–20 мг/кг массы тела/сут (не более 0,75 г/сут) в 2–3 приема.

## **ТЕРИЗИДОН**

Синтетический препарат, полученный путем соединения двух молекул циклосерина с молекулой терефталальдегида. По механизму и спектру действия, а также многим другим характеристикам сходен с циклосерином. Клиническое значение имеет активность в отношении *M. tuberculosis*, в том числе штаммов, устойчивых к другим ПТП. Развитие вторичной резистентности отмечается редко.

#### **Отличия от циклосерина:**

- ◆ обладает более высокой активностью *in vitro* в отношении *M. tuberculosis*;
- ◆ создает более высокие и стабильные концентрации в крови и моче;

- ♦ реже вызывает нежелательные реакции, лучше переносится (особенно в пожилом возрасте);
- ♦ противопоказан детям до 14 лет (в связи с отсутствием данных об эффективности и безопасности).

### **Показания**

Резистентные формы туберкулеза различных форм и локализаций (в составе комплексной терапии).

### **Дозировка**

#### *Взрослые и дети старше 14 лет*

Внутрь: при массе тела < 60 кг — 0,3 г каждые 12 ч, при массе тела 60–80 кг — 0,3 г каждые 8 ч, при массе тела > 80 кг — 0,6 г каждые 12 ч.

### **КАПРЕОМИЦИН**

Природный антибиотик полипептидной структуры. На внеклеточно расположенные микобактерии действует бактериостатически, а локализующиеся внутриклеточно — бактерицидно. Эффект обусловлен подавлением синтеза белков посредством нарушения рибосомальной функции клетки.

### **Спектр активности**

Действует на *M. tuberculosis* и некоторые атипичные микобактерии (*M. kansasii*, *M. avium*).

### **Фармакокинетика**

Плохо всасывается в ЖКТ, поэтому применяется в/м. Не проникает через ТЭБ. Не метаболизируется, выводится почками в активном состоянии.  $T_{1/2}$  — 4–6 ч, при почечной недостаточности может увеличиваться до 2–4 сут.

### **Нежелательные реакции**

- ♦ Нефротоксичность — дисфункция почечных канальцев, почечная недостаточность, азотемия.
- ♦ Ототоксичность (кохлеа- и вестибулотоксичность) — головокружение, звон в ушах, ослабление слуха.
- ♦ Нервно-мышечная блокада, обусловленная снижением содержания калия, кальция и магния.
- ♦ Местные — боль, кровотечения, инфильтраты, стерильные абсцессы.

### **Показания**

Легочные формы туберкулеза — как резервный компонент комбинированной химиотерапии, при устойчивости к ПТП I ряда или их плохой переносимости.

### **Противопоказания**

- ♦ Беременность.
- ♦ Кормление грудью.
- ♦ Возраст до 18 лет.

### **Лекарственные взаимодействия**

Риск развития нервно-мышечной блокады повышается при сочетании с аминогликозидами, полимиксинами, а также на фоне проведения общей анестезии с использованием диэтилового эфира.

Риск ото- и нефротоксичности повышается при сочетании с аминогликозидами, полимиксинами, ванкомицином, фуросемидом, этакриновой кислотой.

### **Предупреждения**

В процессе лечения необходимо мониторировать функцию почек, слуховой и вестибулярный аппарат, показатели крови.

В период лечения следует воздерживаться от управления транспортными средствами и занятий потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций.

#### **Дозировка**

##### **Взрослые**

В/м — 15–30 мг/кг массы тела/сут (не более 1,0 г) в одно введение.

### **АМИНОСАЛИЦИЛОВАЯ КИСЛОТА**

Один из старейших противотуберкулезных препаратов, более известный под названием «парааминосалициловая кислота» (ПАСК). В основе туберкулостатического действия лежит конкурентный антагонизм с ПАБК, в связи с чем ПАСК подавляет синтез фолиевой кислоты микобактериями и нарушает образование микобактина, являющегося компонентом микобактериальной стенки. Уменьшает вероятность развития бактериальной устойчивости к стрептомицину и изониазиду. Применяется только в составе комбинированной терапии в сочетании с другими ПТП.

#### **Спектр активности**

Действует бактериостатически только на *M. tuberculosis*, находящиеся в состоянии активного размножения, и практически не действует на них в стадии покоя. Слабо влияет на возбудителя, локализующегося внутриклеточно.

Активность в отношении других микобактерий отсутствует.

#### **Фармакокинетика**

Хорошо всасывается в ЖКТ (но раздражает слизистую оболочку). Связывание с белками плазмы — 50–60%. Распределяется во многие органы и ткани. Высокие концентрации создаются в легких, почках и печени. В СМЖ препарат проникает только при воспалении мозговых оболочек. Точные данные о биодоступности отсутствуют. Метаболизируется в печени, экскретируется преимущественно с мочой.  $T_{1/2}$  — 0,5–1,0 ч.

#### **Нежелательные реакции**

- ◆ ЖКТ — снижение аппетита, саливация, изжога, боли в животе, тошнота, рвота, метеоризм, диарея или запоры, язвенные кровотечения.
- ◆ Гипотиреоз вплоть до развития микседемы (вследствие нарушения усвоения йода щитовидной железой).
- ◆ Мононуклеозоподобный синдром — лимфаденопатия, сыпь, лихорадка, увеличение печени и селезенки.
- ◆ Гепатотоксичность — повышение активности трансаминаз, желтуха, гипербилирубинемия, лекарственный гепатит.
- ◆ Гематотоксичность — тромбоцитопения, лейкопения, нейтропения, лимфоцитоз, эозинофилия, В<sub>12</sub>-дефицитная мегалобластная анемия.
- ◆ Коагулопатия — снижение уровня протромбина, увеличение протромбина нового времени, кровотечения, геморрагическая пурпурра.
- ◆ Нефротоксичность — протеинурия, гематурия, кристаллурия, глюкозурия.
- ◆ Аллергические реакции.

#### **Лекарственные взаимодействия**

ПАСК повышает концентрацию изониазида в крови.

ПАСК снижает всасывание дигоксина в ЖКТ и уменьшает его концентрацию в крови.

При одновременном применении с ПАСК усиливается эффект непрямых антикоагулянтов с повышением риска кровотечений.

Препараты группы НПВС (особенно салицилаты) повышают концентрацию и пролонгируют нахождение ПАСК в крови.

#### Показания

Туберкулез различных форм и локализаций, в том числе при множественной лекарственной устойчивости (в комбинации с другими ПТП).

#### Противопоказания

- ◆ Гиперчувствительность к салицилатаам.
- ◆ Заболевания печени и ЖКТ в стадии обострения.
- ◆ Декомпенсированный гипотиреоз.
- ◆ Тромбофлебит.
- ◆ Гипокоагуляция.
- ◆ Беременность.
- ◆ Кормление грудью.
- ◆ Возраст до 3 лет.

#### Предупреждения

В процессе лечения необходимо мониторировать функцию печени, почек, показатели крови (в том числе уровень глюкозы у больных сахарным диабетом).

Поскольку ПАСК нарушает усвоение цианокобаламина с риском развития В<sub>12</sub>-дефицитной анемии, при лечении пациентов более 1 мес. необходимо назначение витамина В<sub>12</sub>.

#### Дозировка

##### Взрослые

Внутрь — 8–12 г в сутки в 2–3 приема; при массе тела менее 50 кг — 6 г/сут.

В/в (в течение 2–4 ч) — 10–15 г в сутки в одно введение.

##### Дети

Внутрь — 0,15–0,2 г/кг массы тела/сут (не более 10 г/сут) в 1–2 приема.

В/в (в течение 2–4 ч): до 6 лет — 200–300 мг/кг массы тела/сут (не более 10 г), 7–14 лет — 200 мг/кг массы тела/сут, старше 14 лет — как взрослым.

## БЕДАКВИЛИН

Бедаквилин является представителем нового класса ПТП — диарилхинолов. Механизм его действия обусловлен специфическим ингибированием протонной помпы АТФ-синтазы — фермента, играющего основную роль в процессе клеточного дыхания *M. tuberculosis*, что ведет к угнетению синтеза АТФ, нарушению выработки энергии и как результат к гибели микробной клетки. В низких концентрациях бедаквилин может проявлять бактериостатический эффект и потенцировать риск развития резистентности, в высоких концентрациях оказывает бактерицидный эффект. Бедаквилин назначается, когда не может быть назначен другой эффективный режим терапии вследствие устойчивости возбудителя или непереносимости ЛС.

#### Спектр активности

Бедаквилин *in vitro* активен в отношении лекарственно-чувствительных и лекарственно-устойчивых штаммов *M. tuberculosis*.

#### Фармакокинетика

Хорошо всасывается в ЖКТ. Биодоступность при приеме с пищей составляет около 95%, при приеме натощак примерно в 2 раза ниже. Связывание с белка-

ми плазмы более 99,9%. Наиболее высокие концентрации создаются в легочной ткани, лимфатических узлах, селезенке, почках и печени. Незначительно проникает через ГЭБ. Метаболизируется в печени (при участии одного из изоферментов цитохрома P450 — CYP3A4) с образованием активного метаболита (M2), который не оказывает существенного клинического эффекта, поскольку его антибактериальное действие в 4–6 раз слабее по сравнению с исходным соединением. Выводится главным образом через ЖКТ.  $T_{1/2}$  бедаквилина и M2 составляет в среднем около 5,5 мес. (от 2 до 8 мес.), что, вероятно, отражает медленное высвобождение бедаквилина и M2 из периферических тканей.

#### **Нежелательные реакции**

- ◆ ЖКТ — тошнота, рвота, диарея.
- ◆ Нейротоксичность — головная боль, головокружение.
- ◆ Кардиотоксичность — удлинение интервала QT на ЭКГ.
- ◆ Умеренная гепатотоксичность — повышение активности трансаминаз.
- ◆ Прочие — боли в мышцах и суставах.

#### **Лекарственные взаимодействия**

В связи с возможностью уменьшения терапевтического эффекта бедаквилина следует избегать его совместного применения с индукторами CYP3A4 — рифамицином, рифабутином, эфавирензом, этравирином, карbamазепином, фенитоином, препаратами зверобоя.

Учитывая потенциальный риск возникновения нежелательных реакций за счет повышения концентрации бедаквилина в крови, следует избегать его длительного (более 14 дней) совместного применения с ингибиторами CYP3A4 — ципрофлоксацином, эритромицином, флуконазолом, кларитромицином, ритонавиром.

#### **Показания**

Туберкулез легких, вызванный штаммами *M. tuberculosis* с множественной лекарственной устойчивостью, — в составе комбинированной терапии (не менее чем с тремя ПТП).

#### **Противопоказания**

- ◆ Беременность.
- ◆ Кормление грудью.
- ◆ Возраст до 18 лет.
- ◆ Тяжелая почечная недостаточность (клиренс креатинина  $\leq 30$  мл/мин).
- ◆ Тяжелая печеночная недостаточность.

#### **Предупреждения**

Не следует использовать бедаквилин для лечения латентной инфекции, вызванной *M. tuberculosis*, лекарственно-чувствительного туберкулеза, внелегочного туберкулеза.

Необходимо соблюдать осторожность при назначении больным пожилого возраста ( $\geq 65$  лет), пациентам с удлинением интервала QT, брадиаритмией, декомпенсированной сердечной недостаточностью, электролитными нарушениями (гипокальциемией, гипомагниемией, гипокалиемией), гипотиреозом (в том числе в анамнезе), а также при одновременном применении с ЛС, удлиняющими интервал QT.

В процессе лечения требуется строгий мониторинг функции печени.

Безопасность и эффективность бедаквилина в лечении ВИЧ-инфицированных пациентов с МЛУ-туберкулезом не установлена.

## Дозировка

### *Взрослые*

Внутрь — по 0,4 г 1 раз в сутки в течение первых 2 нед., далее по 0,2 г 3 раза в неделю (перерывы  $\geq 48$  ч между приемами). Срок лечения — 24 нед.

## ДЕЛАМАНИД

Деламанид является новым ПТП — производным нитроимидазо-оксазола. Механизм его действия обусловлен специфическим ингибированием биосинтеза кетомиколовой и метоксимиколовой кислот, что ведет к нарушению образования миколиевой кислоты, важного компонента бактериальной стенки. Деламанид представляет собой пролекарство, для активации которого необходимо восстановление нитрогруппы в молекуле, причем этот процесс происходит непосредственно с участием *M. tuberculosis*. Таким образом, деламанид считается специфичным бактерицидным препаратом в отношении возбудителя туберкулеза и не действует на другие микроорганизмы. Согласно рекомендациям ВОЗ деламанид назначается, когда не может быть применен другой эффективный режим терапии вследствие устойчивости возбудителя или непереносимости ЛС.

### Спектр активности

Деламанид *in vitro* активен в отношении лекарственно-чувствительных и лекарственно-устойчивых штаммов *M. tuberculosis*. МПК деламанида в отношении клинических штаммов *M. tuberculosis* в 8–303 раза ниже, чем для рифампицина, изониазида, этамбутола и стрептомицина.

### Фармакокинетика

Биодоступность при приеме с пищей в 2,7 раза выше, чем при приеме натощак, и составляет 27–45%. Практически полностью (более 99,5%) связывается с белками плазмы. Метаболизируется в основном в плазме при участии альбумина, частично в печени под влиянием изоферментов цитохрома P450 (CYP3A4). Выводится главным образом через ЖКТ.  $T_{1/2}$  составляет 30–38 ч.

### Нежелательные реакции

- ◆ ЖКТ — тошнота, рвота, боли в верхних отделах живота.
- ◆ Нейротоксичность — головная боль.
- ◆ Кардиотоксичность — удлинение интервала QT на ЭКГ.
- ◆ Прочие — анорексия, астения, гипокалиемия.

### Лекарственные взаимодействия

В связи с возможным уменьшением терапевтического эффекта деламанида следует избегать совместного применения с сильными индукторами CYP3A4.

Действие деламанида не изменяется при одновременном назначении с антиретровирусными препаратами при сочетании туберкулеза и ВИЧ.

### Показания

Туберкулез легких, вызванный штаммами *M. tuberculosis* с множественной лекарственной устойчивостью, — в составе комбинированной терапии.

### Противопоказания

- ◆ Беременность.
- ◆ Кормление грудью.
- ◆ Возраст до 18 лет.
- ◆ Тяжелая печеночная недостаточность.

## Предупреждения

Не следует использовать деламанид для лечения латентной инфекции, вызванной *M. tuberculosis*, и лекарственно-чувствительного туберкулеза.

В настоящее время нет сведений, ограничивающих применение деламанида у пациентов при сочетании с ВИЧ-инфекцией и при внелегочном туберкулезе, однако клинических данных недостаточно.

Не рекомендуется применять деламанид при гипопротеинемии < 28 г/л, с осторожностью использовать при уровне белка в плазме < 34 г/л.

Необходимо соблюдать осторожность при назначении больным пожилого возраста ( $\geq 65$  лет), пациентам с удлинением интервала QT, брадиаритмии, электролитными нарушениями, а также при одновременном применении с ЛС, удлиняющими интервал QT (например, с фторхинолонами).

## Дозировка

### Взрослые

Внутрь — по 0,1 г 2 раз в сутки в течение первых 2 мес.

В настоящее время завершается исследование эффективности и безопасности 6-месячного приема препарата в комплексной терапии резистентного к лечению туберкулеза. Рекомендации могут быть пересмотрены.

Формы выпуска ПТП II ряда представлены в табл. 53.

Таблица 53

### Противотуберкулезные препараты II ряда

МНН	Торговые наименования	Формы выпуска
Этионамид	Миобит-250, Этид, Этомид	Таблетки по 0,25 г
Протионамид	Петеха, Протионамид, Протионамид-Акри, Протомид	Таблетки по 0,25 г
Циклосерин	Кансамицин, Коксерин, Майзер, Циклосерин, Циклосерин-Ферейн	Капсулы по 0,25 г
Теризидон	Локсидон, Резонизат, Теризидон, Теризидон-Мак, Тизидо	Капсулы по 0,15 г, 0,25 г и 0,3 г
Капреомицин	Капастат, Капоцин, Капремабол, Капреомицин, Капреомицин-ДЕКО, Капреомицина сульфат, Капреостат, Лайкоцин	Флаконы по 0,5 г, 0,75 г и 1,0 г порошка для приготовления раствора для инъекций
Аминосалициловая кислота	Пара-аминосалицилат натрия	Таблетки по 0,5 г и 1,0 г; гранулы, покрытые кишечно-растворимой оболочкой по 600 мг/г и 800 мг/г; флаконы по 3,0 г и 13,49 г порошка для приготовления раствора для инфузий; раствор для инфузий 30 мг/мл
Бедаквилин	Сиртуро	Таблетки по 0,1 г
Деламанид	Дельтиба	Таблетки по 0,05 г

## Глава 3. Комбинированные препараты

На основе противотуберкулезных средств I (изониазид, рифампицин, рифабутин, пиразинамид, этамбутол) и II (левофлоксацин, протионамид, циклосерин, теризидон) ряда созданы комбинированные таблетированные препараты, такие как *Рифакомб*, *Фтизоэтам*, *Фтизопирам*, *Комбитуб*, *Протиокомб* и др., в которые включен пиридоксин для улучшения переносимости и безопасности противотуберкулезной терапии. В зависимости от количества входящих в их состав ЛС комбинированные препараты подразделяют на двух-, трех-, четырех- и пятикомпонентные (табл. 54). Главная цель разработки и применения этих препаратов — сокращение суточного числа таблеток, принимаемых пациентом, и обеспечение на этой основе более высокой приверженности лечению. Разнообразие сочетаний и дозировок компонентов позволяет осуществлять индивидуальный выбор препарата у конкретного пациента с учетом формы и стадии заболевания, а также особенностей лекарственной устойчивости возбудителя.

Таблица 54

### Комбинированные противотуберкулезные препараты

	Торговое наименование	Компоненты
2-компонентные	<i>Изопаск</i>	аминосалициловая кислота 1,145 г + изониазид 0,333 г
	<i>Изо-Эремфат</i>	изониазид 0,1 г + рифампицин 0,15 г изониазид 0,15 г + рифампицин 0,3 г
	<i>Коксерин плюс</i>	циклосерин 0,25 г + пиридоксин 0,025 г
	<i>Локсидон плюс</i>	теризидон 0,15 г + пиридоксин 0,01 г теризидон 0,25 г + пиридоксин 0,01 г теризидон 0,3 г + пиридоксин 0,01 г
	<i>Мак-пас плюс</i>	аминосалициловая кислота 800 мг/г + изониазид 23,3 мг/г
	<i>Протубира</i>	изониазид 0,15 г + пиразинамид 0,5 г изониазид 0,3 г + пиразинамид 0,75 г
	<i>Протубэтам</i>	изониазид 0,15 г + этамбутол 0,4 г изониазид 0,3 г + этамбутол 0,8 г
	<i>Резонизат плюс</i>	теризидон 0,25 г + пиридоксин 0,01 г
	<i>Теризидон плюс</i>	теризидон 0,25 г + пиридоксин 0,01 г теризидон 0,3 г + пиридоксин 0,01 г
	<i>Тизидон Heo</i>	теризидон 0,25 г + пиридоксин 0,01 г теризидон 0,3 г + пиридоксин 0,01 г
	<i>Фтизоактив</i>	изониазид 0,1 г + пиридоксин 0,005 г изониазид 0,15 г + пиридоксин 0,0075 г изониазид 0,2 г + пиридоксин 0,01 г изониазид 0,3 г + пиридоксин 0,015 г изониазид 0,3 г + пиридоксин 0,06 г
	<i>Фтизопирам</i>	изониазид 0,15 г + пиразинамид 0,5 г

Продолжение ↴

Окончание табл. 54

	Торговое наименование	Компоненты
	<i>Фтизоэтам</i>	изониазид 0,15 г + этамбутол 0,4 г
	<i>Цикло плюс</i>	циклосерин 0,25 г + пиридоксин 0,025
	<i>Цикломицин плюс</i>	циклосерин 0,25 г + пиридоксин 0,01 г
<b>3-компонентные</b>	<i>Протуб-2</i>	изониазид 0,1 г + рифампицин 0,15 г + пиридоксин 0,01 г изониазид 0,1 г + рифампицин 0,15 г + пиридоксин 0,02 г изониазид 0,3 г + рифампицин 0,45 г + пиридоксин 0,02 г
	<i>Протуб-3</i>	изониазид 0,075 г + пиразинамид 0,4 г + рифампицин 0,15 г изониазид 0,15 г + пиразинамид 0,75 г + рифампицин 0,225 г изониазид 0,3 г + пиразинамид 1,0 г + рифампицин 0,45 г
	<i>Рифакомб</i>	рифампицин 0,15 г + изониазид 0,1 г + пиридоксин 0,01 г
	<i>Тубавит</i>	рифампицин 0,15 г + изониазид 0,1 г + пиридоксин 0,01 г
	<i>Фтизамакс</i>	изониазид 0,15 г + пиразинамид 0,375 г + рифампицин 0,15 г изониазид 0,03 г + пиразинамид 0,15 г + рифампицин 0,06 г
	<i>Фтизопирам В6</i>	изониазид 0,15 г + пиразинамид 0,5 г + пиридоксин 0,015 г
<b>4-компонентные</b>	<i>Комбитуб</i>	изониазид 0,15 г + пиразинамид 0,75 г + рифампицин 0,15 г + + этамбутол 0,4 г изониазид 0,075 г + пиразинамид 0,4 г + рифампицин 0,15 г + + этамбутол 0,275 г
	<i>Комбитуб-Нео</i>	ломефлоксацин 0,2 г + пиразинамид 0,4 г + этамбутол 0,36 г + + протионамид 0,188 г
	<i>Протуб-4</i>	изониазид 0,075 г + пиразинамид 0,4 г + рифампицин 0,15 г + + этамбутол 0,275 г
	<i>Протубвита</i>	изониазид 0,1 г + пиразинамид 0,4 г + рифампицин 0,15 г + + пиридоксин 0,015 г
	<i>Протубутин</i>	пиразинамид 0,6 г + протионамид 0,025 г + рифабутин 0,075 г + пиридоксин 0,015 г
	<i>Рипэг</i>	изониазид 0,075 г + пиразинамид 0,4 г + рифампицин 0,15 г + + этамбутол 0,225 г
	<i>Форкокс</i>	изониазид 0,15 г + пиразинамид 0,75 г + рифампицин 0,225 г + + этамбутол 0,4 г изониазид 0,075 г + пиразинамид 0,4 г + рифампицин 0,15 г + + этамбутол 0,275 г
	<i>Изокомб</i>	изониазид 0,06 г + пиразинамид 0,3 г + рифампицин 0,12 г + + этамбутол 0,225 г + пиридоксин 0,02 г
<b>5-компонентные</b>	<i>Ласлонвита</i>	изониазид 0,075 г + пиразинамид 0,4 г + рифампицин 0,15 г + + этамбутол 0,275 г + пиридоксин 0,02 г
	<i>Левофлорипин</i>	изониазид 0,075 г + левофлоксацин 0,2 г + пиразинамид 0,4 г + + рифампицин 0,15 г + пиридоксин 0,01 г
	<i>Протуб-4 плюс</i>	изониазид 0,075 г + пиразинамид 0,4 г + рифампицин 0,15 г + + этамбутол 0,275 г + пиридоксин 0,01 г изониазид 0,075 г + пиразинамид 0,4 г + рифампицин 0,15 г + + этамбутол 0,275 г + пиридоксин 0,015 г
	<i>Протуб-5</i>	ломефлоксацин 0,2 г + пиразинамид 0,37 г + протионамид 0,15 г + этамбутол 0,225 г + пиридоксин 0,02 г ломефлоксацин 0,2 г + пиразинамид 0,4 г + протионамид 0,188 г + этамбутол 0,36 г + пиридоксин 0,02 г
	<i>Репин В6</i>	изониазид 0,06 г + пиразинамид 0,3 г + рифампицин 0,12 г + + этамбутол 0,225 г + пиридоксин 0,02 г